

Über eine neue Diels—Alder-Reaktion am Thebain

Von

O. Hromatka, M. Knollmüller und G. Sengstschmid

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien *

(Eingegangen am 27. März 1968)

6,14-*endo*-Ätheno-tetrahydrothebain-7 α -carbonsäureamide (**2**) werden durch *Diels—Alder*-Reaktion von Thebain mit Acrylsäureamid synthetisiert und mit den Produkten verglichen, die bei der Umsetzung des 6,14-*endo*-Ätheno-tetrahydrothebain-7 α -carbonsäurechlorid-hydrochlorids (**3**) mit Aminen entstehen.

6,14-*endo*-Etheno-tetrahydrothebaine-7 α -carboxamides (**2**) are synthesized by *Diels—Alder* reaction of thebaine with acrylamides and compared with the products which are obtained by reaction of 6,14-*endo*-etheno-tetrahydrothebaine-7 α -carbonyl chloride hydrochloride (**3**) with amines.

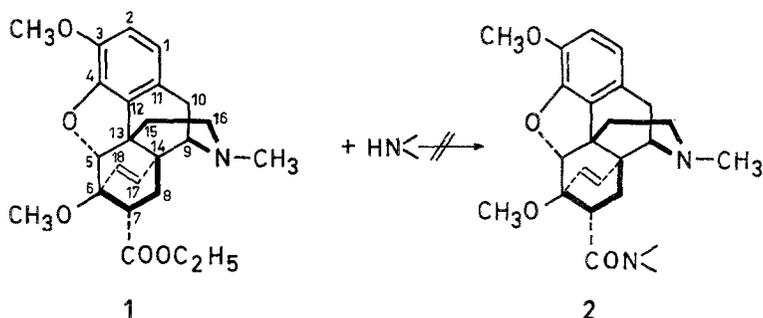
Durch die Referierung des niederländischen Patentes 6 611 414 der Firma Reckitt und Sons Ltd. in den Chem. Abstr. [Vol. 67, 90988p (1967)], in dem die Herstellung von 6,14-*endo*-Ätheno-tetrahydrothebain-7 α -carbonsäureamid beschrieben wird, sehen wir uns veranlaßt, auch über unsere Arbeiten auf diesem Gebiet zu berichten.

In dem erwähnten Patent werden die genannten Amide der Formel **2** durch Umsetzen des 6,14-*endo*-Ätheno-tetrahydrothebain-7 α -carbonsäurechlorid-hydrochlorids (**3**) mit den entsprechenden Aminen synthetisiert.

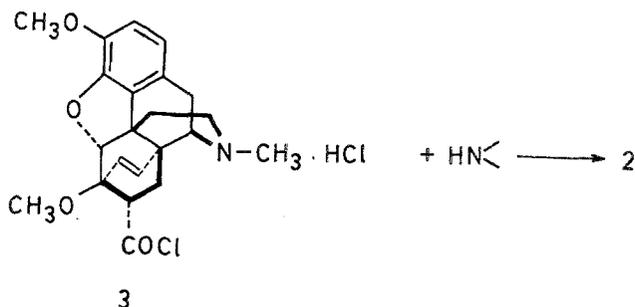
Wir versuchten zunächst, durch Aminolyse des 6,14-*endo*-Ätheno-tetrahydrothebain-7 α -carbonsäureäthylesters (**1**) — hergestellt nach *Bentley* und *Hardy*¹ — die Amide der Formel **2** zu erhalten:

* A-1060 Wien VI, Getreidemarkt 9.

¹ K. W. Bentley und D. G. Hardy, J. Amer. Chem. Soc. **89**, 3267 (1967).

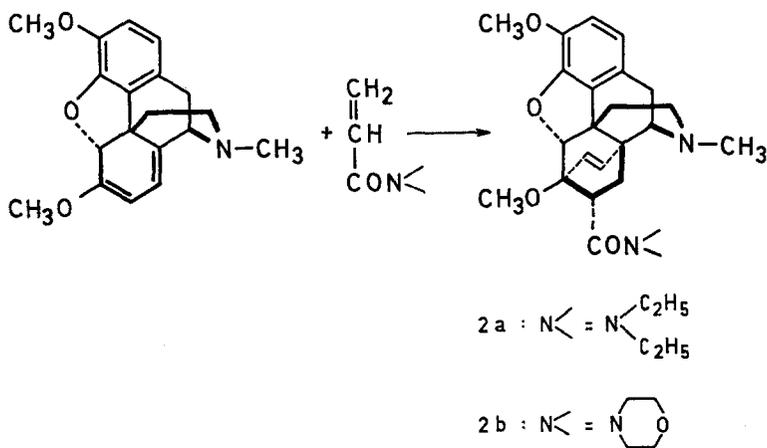


Da **1** in absol. Morpholin weder allein noch in Gegenwart katalytischer Mengen Natrium (unter Rückfluß) reagierte, ebenso nicht mit 15proz. methanol. Ammoniak im Bombenrohr, wurde versucht, über das Carbon säurechlorid **3** zu den gewünschten Amiden **2** zu gelangen:



3 wurde nach ¹ aus der 6,14-*endo*-Ätheno-tetrahydrothebain-7 α -carbonsäure durch Erhitzen mit Oxalylchlorid in Benzol hergestellt und nach Abdestillieren der flüchtigen Bestandteile entsprechend den Angaben der Autoren ohne weitere Reinigung verwendet. Beim Umsetzen mit Diäthylamin bzw. Morpholin in absol. Pyridin bei Raumtemp. wurden nach üblicher Aufarbeitung auf Base in beiden Fällen amorphe Produkte erhalten, die aus verschiedenen Lösungsmitteln nicht zum Kristallisieren gebracht werden konnten. Mittels Dünnschichtchromatographie (Kieselgel G, Aceton) ließ sich zeigen, daß die Reaktionsprodukte zum überwiegenden Teil aus den gewünschten Amiden **2a** bzw. **2b** bestanden, daneben aber noch mindestens drei weitere Substanzen darin enthalten waren.

Um zu einem einheitlichen Reaktionsprodukt zu kommen und außerdem die Zahl der Reaktionsschritte an der Thebainkomponente zu verringern, setzten wir Thebain direkt mit Acrylsäureamiden um:



Zunächst wurde Thebain mit Acrylsäurediäthylamid in Benzol 7 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dabei konnte, wie ein Dünnschichtchromatogramm zeigte, keine Umsetzung erreicht werden. Bei 24stdg. Rückflußkochen in Xylol hingegen wurde das gewünschte *Diels—Alder*-Produkt in praktisch quantitativer Ausbeute erhalten. Das gleiche Ergebnis wurde auch mit Acrylsäuremorpholid erzielt.

Amide ungesättigter Säuren wurden zur Addition an Diene nach *Diels—Alder* bisher nur in wenigen Fällen eingesetzt^{2, 3}. Über die Verwendung von Acrylsäureamiden als dienophile Komponente ist uns aus der Literatur kein Beispiel bekannt.

Experimenteller Teil

6,14-endo-Äthenotetrahydrothebain-7 α -carbonsäurediäthylamid (2 a)

a) Aus Thebain und Acrylsäurediäthylamid

2,0 g Thebain und 3 g Acrylsäurediäthylamid wurden in 20 ml Xylol 24 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen bei vermind. Druck wurde der Rückstand auf einer Tonplatte abgepreßt. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus wäßrigem Methanol, wobei beim erstenmal Aktivkohle verwendet wurde, wurden 1,8 g **2 a** in Form farbloser Nadeln vom Schmp. 177—178° erhalten (im zitierten Patent wird der Schmp. 175—176° angegeben).

$C_{26}H_{34}N_2O_4$. Ber. C 71,20, H 7,81, N 6,39.
Gef. C 71,01, H 8,07, N 6,33.

² C. S. Rondestvedt, Jr., und C. D. Ver Nooy, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 4878 (1955).

³ H. Koch und J. Kotlan, Mh. Chem. **96**, 1928 (1965).

b) Aus 6,14-endo-Äthenotetrahydrothebain-7 α -carbonsäurechlorid-hydrochlorid (**3**) und Diäthylamin

Zu 0,5 g frisch destill. Diäthylamin in 15 ml absol. Pyridin wurden unter Rühren 0,5 g **3** gegeben. Es wurde 5 Stdn. weitergerührt, filtriert und unter vermind. Druck eingedampft. Nach Aufnehmen in CH₂Cl₂ wurde mehrmals mit verd. HCl ausgeschüttelt. Die vereinigten HCl-Extrakte wurden ammoniakal. gemacht und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Durch Eindampfen der getrockn. CH₂Cl₂-Lösung wurden 0,3 g gelbliches, in der Kälte erstarrendes Öl erhalten. Durch Dünnschichtchromatographie (Kieselgel CAMAG DSF-O, Aceton) wurden 0,15 g gelbes Produkt erhalten, das aus wäBr. Methanol in farblosen Nadeln vom Schmp. 175—177° kristallisierte. Der Mischschmp. mit dem unter a) erhaltenen Produkt zeigte keine Depression.

6,14-endo-Äthenotetrahydrothebain-7 α -carbonsäuremorpholid (**2 b**)

a) Aus Thebain und Acrylsäuremorpholid

2,0 g Thebain und 2,8 g Acrylsäuremorpholid wurden in 20 ml Xylol 24 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach analoger Aufarbeitung wie bei **2 a** angegeben und Umkristallisation aus Methanol wurden 1,8 g **2 b** (farblose Kristalle) erhalten; Schmp. 224—225° nach Kristallumwandlung bei 202° (Schmp. im zitierten Patent: 200—201°).

C₂₆H₃₂N₂O₅. Ber. C 69,00, H 7,13, N 6,19.
Gef. C 68,60, H 7,20, N 6,41.

b) Aus 6,14-endo-Äthenotetrahydrothebain-7 α -carbonsäurechlorid-hydrochlorid (**3**) und Morpholin

0,6 g über Na destill. Morpholin und 0,5 g **3** wurden in 15 ml Pyridin 12 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Nach Filtration wurde unter vermind. Druck eingedampft, in CH₂Cl₂ aufgenommen und mehrmals mit 2*n*-HCl ausgeschüttelt. Die vereinigten HCl-Extrakte wurden ammoniakal. gemacht und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Durch Eindampfen der getrockneten CH₂Cl₂-Lösung wurden 0,3 g gelbes, in der Kälte erstarrendes Öl erhalten. Mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (Kieselgel CAMAG DSF-O, Aceton) wurden 0,08 g hellgelbes Produkt erhalten, das aus wäBr. Methanol in farblosen Nadeln kristallisierte: Schmp. 223—224° nach Kristallumwandlung bei 202°. Der Mischschmp. mit dem nach a) erhaltenen Produkt zeigte keine Depression.

Die Analysen wurden von Herrn Dr. J. Zak im Mikroanalytischen Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt. Die Schmelzpunkte sind nach Kofler bestimmt.